

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

SPEZIFISCHE UND UNSPEZIFISCHE
NORMALBEREICHE VON CHOLESTERIN,
TRIGLYCERIDEN UND PHOSPHATIDEN
BEI AUSGESUCHTEN KOLLEKTIVEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von —

ULRICH EIMER

aus Fritzlar

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

SPEZIFISCHE UND UNSPEZIFISCHE
NORMALBEREICHE VON CHOLESTERIN,
TRIGLYCERIDEN UND PHOSPHATIDEN
BEI AUSGESUCHTEN KOLLEKTIVEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ULRICH EIMER

aus Fritzlar

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 18.11.1977

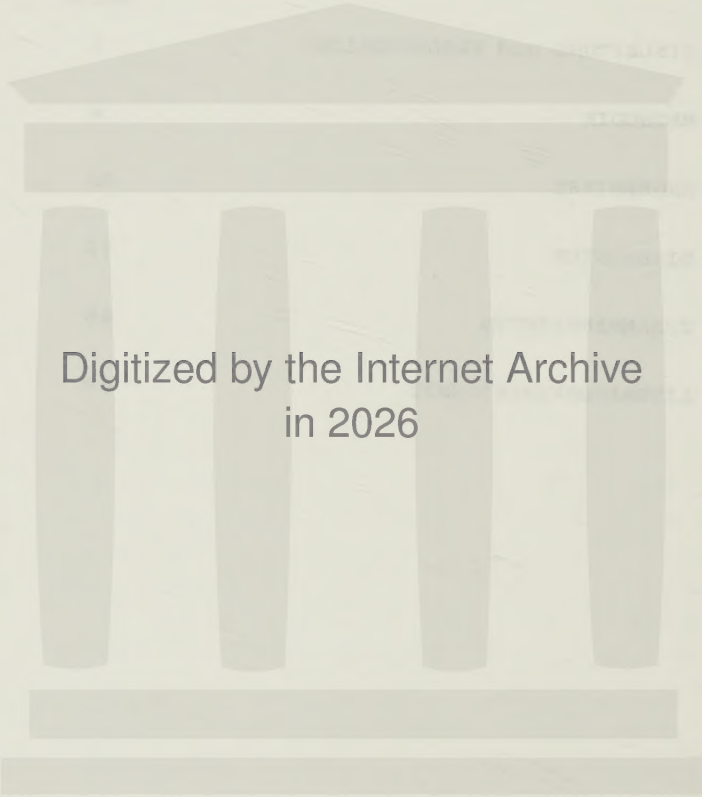
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik
Correferent: Prof. Dr. med. dent. G. Ahrens

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG	1
2. METHODIK	4
3. ERGEBNISSE	22
4. DISKUSSION	42
5. ZUSAMMENFASSUNG	46
6. LITERATURVERZEICHNIS	48



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552327_0087

1. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG

Die Ermittlung von Normalbereichen ist aus diagnostischen Gründen und zum Zwecke der Verständigung über Untersuchungsergebnisse notwendig.

Der praktische Nutzen der Normalwerte ist aber durch die große Vielfalt ihrer Deutungsmöglichkeiten fragwürdig geworden.

Diese Problematik wird heute jedoch meist erkannt und ihr durch eine dynamischere Betrachtungsweise Rechnung getragen. Denn Normalbereiche, die nur nach Alter und Geschlecht differenziert werden, weisen verständlicherweise eine erhebliche Breite auf und beinhalten alle Möglichkeiten der Beeinflussung. Falls man für eine solche Untersuchung über keine größere Bevölkerungsstichprobe verfügt, so sollte man doch ein und dieselbe Personengruppe wiederholt untersuchen oder sie mit anderen Populationen vergleichen können (7).

Leider stehen dafür selten die erforderlichen labortech-nischen und datenverarbeitenden Anlagen zur Verfügung. Deshalb sollte man Normalbereiche dieser Art als "unspezifische Normalbereiche" bezeichnen.

Die begrenzte Aussagekraft dieser Form der Standardisierung beruht im Wesentlichen auf drei Gründen (8):

1. Es handelt sich um statistische Größen, womit der Festlegung der individuellen Norm nur eine eingeschränkte Relevanz zukommt.
2. Allein durch die Auswahl der Vergleichsgruppen ist die Beeinflußbarkeit vieler Parameter so groß, daß sich durch Veränderung der Lebens- oder Untersuchungsbedingungen die "Normalbereiche" in weiten Grenzen verschieben lassen.
Durch exogene oder endogene Einflüsse lassen sich die individuellen Werte jeder einzelnen Versuchsperson innerhalb weniger Stunden beträchtlich verändern.

3. Durch methodische Fehler des Analyseverfahrens kann eine Verbreiterung des Normbereiches über die Grenzen der biologischen Streuung erfolgen.

Wenn man Serumlipidwerte nach statistischen Kriterien als normal bezeichnen kann, bedeutet das noch nicht, daß sie alle notwendigerweise auch an einem stoffwechselgesunden Kollektiv erhoben wurden.

Eine Auskunft darüber erhalten wir nur durch die Aufstellung einer Häufigkeitsverteilung, die sich in Abhängigkeit vom Parameter unterschiedlich darbieten kann. Die am häufigsten verwendeten sind die Normalverteilungen oder auch Gauß-Verteilungen.

Die in der Praxis erhaltenen Verteilungen entsprechen jedoch nur selten dem mathematischen Idealtyp.

Die möglichen Ursachen dafür wurden oben bei 2. und 3. schon kurz erwähnt.

Wie dargestellt wird, ist die Beeinflussung biologisch-chemischer Parameter durch endogene und exogene Faktoren vielfältig.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, verfälschende, sich auf den individuellen Lipidwert verändernd auswirkende Faktoren zu eliminieren und so Gruppierungen mit genau definierten Merkmalen zu erhalten. Dies entspricht der von GRÄSBECK (13) vorgeschlagenen Schaffung von Standardreferenzgruppen. Die am Patienten ebenfalls unter streng normierten Bedingungen erhobenen Befunde können also nur mit den Daten einer in den spezifischen Merkmalen übereinstimmenden Probandengruppe verglichen werden. An derart ausgesuchten Gruppen erhobene Daten führen zu "spezifischen Normalbereichen", die sich

durch eine geringe Streubreite auszeichnen und demzufolge eine erheblich größere Aussagekraft als die allgemein üblichen "unspezifischen Normalbereiche" besitzen.

2. METHODIK

Untersuchte Personen

Aus dem Patientengut der Medizinischen Poliklinik Marburg wurden 542 Personen - 264 Männer und 278 Frauen -, die sich einer detaillierten klinischen und labortechnischen Untersuchung unterzogen hatten, ausgesucht.

Über- und untergewichtige Personen wurden mit Hilfe der Broca-Formel (Sollgewicht = Körperlänge in cm - 100 kg), mit einer Toleranz von $\pm 10\%$, eliminiert.

Bei allen "klinisch-gesunden" Patienten wurde zusätzlich zur Erkennung einer eventuellen diabetischen Stoffwechsellaage ein i.v. Tolbutamid-Test vorgenommen.

Die Auswertung erfolgt durch Beurteilung des Blutzuckerabfalls:

Beim Stoffwechselgesunden beobachtet man - im Vergleich zum Nüchternblutzucker - nach 20 Minuten einen Abfall von mehr als 20 %. Der 30 Minutenwert zeigt eine noch stärkere Senkung. Bei einer Erniedrigung um nur 15 - 19 % muß der 30 Minutenwert einen 25 %-igen Blutzuckerabfall aufweisen.

Alle Tests erfolgten morgens zwischen 8 und 10 Uhr.

Alle Probanden hatten die letzte Mahlzeit am vorherigen Tag eingenommen.

Nur Personen bei denen keine, die Stoffwechselsituation beeinflussende Erkrankung nachzuweisen war, wurden für unsere Untersuchungen berücksichtigt. Nachdem auch alle Raucher und Trinker ausgesondert waren, erhielten wir ein "nach strengen Kriterien ausgewähltes Normalkollektiv", das wir dem "unausgewähltem Normalkollektiv" gegenüberstellten. Die eliminierten Personen wurden

"Restkollektiv" genannt.

Zur statistischen Berechnung wurde der t-Test nach Student für unabhängige Stichproben herangezogen.

Signifikanz liegt vor, wenn ($\alpha \leq 5,00$) ist.

Standardabweichung: Streuung der Einzelwerte (SE).

Durchführung

1. Am Testtag wurde zunächst der Nüchternblutzucker bestimmt.
2. Der Inhalt einer Ampulle Tolbutamid (5 % in 20 ml = 1 g) wurde innerhalb von 3 Minuten langsam und gleichmäßig in eine Armvene injiziert.
3. Anschließend wurden 10 ml Blut entnommen.
4. 20 und 30 Minuten nach der Injektion wurden erneute Blutzuckerbestimmungen durchgeführt.

Die Blutproben für alle Bestimmungen wurden bei 4×10^3 U/min 10 min lang zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bis zur Verarbeitung bei -30°C im Kühlschrank gelagert.

Weiterverarbeitung des Serums

1. Bestimmung des Gesamtcholesterins
 - a) nach WATSON (38), modifiziert nach RICHTERICH und LAUBER (29)
 - b) im Auto-Analyser
 - c) enzymatische Methode
2. Bestimmung der Triglyceride
nach der Methode von EGGSTEIN und KREUTZ (9),
und SCHMIDT und v. DAHL (34)
3. Bestimmung der Phosphatide
Lipid'Extraktion nach FOLCH und LEES (11)

Phosphor-Analyse nach BARTLETT (3)

Veraschung nach ALLEN (1)

Zu 1. a) Chemische Bestimmung

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins wurde durchgeführt nach der Methode von WATSON (38), modifiziert von RICHTERICH und LAUBER (29).

Prinzip:

Die Methode beruht auf der Farbreaktion von LIEBERMANN und BURCHARDT. Sterine geben in wasserfreiem Milieu mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure eine blaugrüne Färbung durch Bildung polymerer Kohlenwasserstoffe. Statt einer vollständigen Eiweißfällung erfolgt eine teilweise Dispersion und eine teilweise Präzipitation durch Zugabe von methylierten Benzolsulfonsäuren.

Chemikalien: Eisessig p.a.

Cholesterin reinst

Essigsäureanhydrid p.a.

konz. Schwefelsäure p.a.

2,5 - Dimethylbenzolsulfonsäure p.a.

Reagentien:

Cholesterinstandard: 200 mg Cholesterin wurden mit Eisessig auf 100 ml gelöst. Die Lösung muß bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden, da Cholesterin sonst auskristallisiert.

Cholesterinreagenz: Es wurde eine Lösung mit den Konzentrationen 7 M Essigsäure, 6,5 M Essigsäureanhydrid und 50 mM 2,5 - Dimethylbenzolsulfonsäure hergestellt. Die Lösung ist bei Raumtemperatur etwa ein Jahr haltbar.

Durchführung:

In Mikroreaktionsgefäße wurden 0,02 ml Serum bzw. 0,02 ml Cholesterinstandard bzw. 0,02 ml aqua bidest. für den Leerwert und danach in alle Reaktionsgefäße 0,5 ml Cholesterinreagenz pipettiert. Die Gefäße wurden geschüttelt und für fünf Minuten in ein Wasserbad von 25°C gestellt. Daraufhin wurde in jedes Reaktionsgefäß 0,1 ml konz. Schwefelsäure gegeben, wieder gemischt und für weitere zehn Minuten ins Wasserbad gestellt. Unter Verwendung eines Filters von 578 nm wurden dann bei 1 cm Schichtdicke der Küvette die Extinktion des Standards und der einzelnen Seren im Photometer Eppendorf gegen den Leerwert gemessen.

Berechnung:

Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz gilt, daß sich die Konzentrationen eines Stoffes im gleichen Lösungsmittel wie die Extinktionen verhalten:

$$\frac{c_p}{c_s} = \frac{E_p}{E_s}$$

wobei c die Konzentration, E die Extinktion, die Indices p bzw. s Probe bzw. Standard bedeuten. c_s ist mit $200 \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$ bekannt, so daß sich mit den gemessenen Extinktionen E_p und E_s für die zu bestimmende Konzentration c_p folgende Gleichung ergibt:

$$c_p = \frac{200 \times E_p}{E_s} \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$$

Kritik:

Bei der hier durchgeführten Methode werden die sonst übliche Extraktion und Enteiweißung umgangen. Dadurch

verringert sich die Zahl der Arbeitsschritte und damit auch die Fehlerbreite. Hämolytische und ikterische Seren verfälschen die Ergebnisse gravierend.

Zu 1. b) Direkte Cholesterinbestimmung im Auto-Analyser Technicon SMA 12

Die Methode beruht auf der Farbreaktion von LIEBERMANN und BURCHARDT.

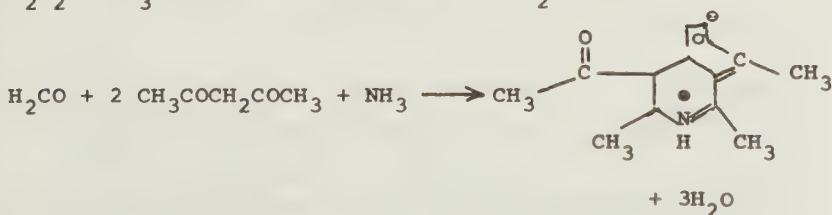
Zu 1. c) Enzymatische Cholesterinbestimmung (36)

Testprinzip:

Cholesterinoxidase oxidiert Cholesterin unter Sauerstoffverbrauch zu Δ^4 -Cholestenon und Wasserstoffperoxid:



Zur Ermittlung des freien Cholesterins wird das gebildete Wasserstoffperoxid mittels Katalase nach folgendem Schema bestimmt:



Die Farbintensität des gebildeten 3,5-Diacetyl-1,4-dihydroxylutidins kann bei 400 - 415 nm gemessen werden. Da Cholesterin im Serum normalerweise zu 60 - 75 % in veresterter Form vorliegt, wurde der Cholesterin-

bestimmung eine enzymatische Esterspaltung vorge-
schaltet:

Cholesterinester $\xleftarrow{\text{Ch-esterase}}$ Cholesterin + Fettsäure

Konzentration der benutzten Lösungen (Testkombination
Boehringer):

1. 0,6 M Ammoniumphosphat-Puffer, pH 7;
1,7 M Methanol; Katalase $\geq$ 700 U/ml
2. 0,42 M Acetylaceton; 2,5 M Methanol;
2,1 % Hydroxypolyäthoxydodecan;
3. Cholesterinesterase $\geq$ 7 U/ml
4. Cholesterinoxidase $\geq$ 4 U/ml
5. 0,57 M Ammoniumphosphat-Puffer, pH 7;
1,7 M Methanol;
0,02 M Acetylaceton;
0,1 % Hydroxypolyäthoxydodecan;
Katalase $\geq$ 670 U/ml;
Cholesterinesterase $\geq$ 26 mU/ml

Herstellung der Lösungen:

Lösung 1:

Das Konzentrat wurde in 50 ml bidest. Wasser verdünnt.
Lösungen 2, 3, 4 verwendeten wir unverdünnt.

Lösung 5 (Cholesterin-Reagenz) mischten wir nach fol-
gender Tabelle:

Anzahl der Proben	ml Lösung 1	ml Lösung 2	ml Lösung 3
ca. 5	25	1,25	0,1
10	50	2,5	0,2

Anzahl der Proben	ml Lösung 1	ml Lösung 2	ml Lösung 3
20	100	5,0	0,4
30	150	7,5	0,6
40	200	10,0	0,8
50	250	12,5	1,0
60	300	15,0	1,2
70	350	17,5	1,4
80	400	20,0	1,6
100	500	25,0	2,0
120	600	30,0	2,4
140	700	35,0	2,8
160	800	40,0	3,2
180	900	45,0	3,6

Bestimmungsansatz

Wellenlänge: Hg 405 nm

Spektralphotometer: 410 nm

Glasküvette: 1 cm Schichtdicke

Inkubationstemperatur: 37° C

0,1 ml Serum wurde mit 1,0 ml Natriumchlorid-Lösung 0,9 % gemischt und 0,2 ml dieser Verdünnung eingesetzt.

Auf den Boden der Reagenzgläser pipettieren wir:

	Probenleerwert	Probe
verdünnte Probe	0,20 ml	-
Lösung	5,00 ml	-

Nach guter Mischung erfolgten folgende Schritte:

Lösung 4	-	0,02 ml
aus dem Reagenzglas des Probenleerwertes ab-		
pipettieren	-	2,50 ml

gut mischen.

Probenleerwert und Probe wurden 60 min bei 37° C inkubiert. Dann erfolgte die Messung der Extinktion gegen den Leerwert.

$$c = 1494 \times E_{\text{Probe}} \text{ (mg/100 ml) bzw.}$$

$$c = 38,6 \times E_{\text{Probe}} \text{ (mMol/l)}$$

bei 410 nm

$$c = 1471 \times E_{\text{Probe}} \text{ (mg/100 ml) bzw.}$$

$$c = 38,0 \times E_{\text{Probe}} \text{ (mMol/l)}$$

Überprüfung der Methode:

Hämoglobin bis zu einer Konzentration von 500 mg/dl und Bilirubin bis zu einer Konzentration von 20 mg/dl beeinträchtigen die Richtigkeit nicht (36). Dieselben Autoren beschreiben die Unabhängigkeit von Triglyceridkonzentrationen.

Methodenvergleich

Vergleichende Bestimmungen des Gesamtcholesterins mit der enzymatischen und der Methode nach ABELL-KENDALL, die bisher als Referenzmethode angegeben wurde, ergaben übereinstimmende Ergebnisse (15). Der Regressionskoeffizient betrug 0,993, die Korrelation $r = 0,997$.

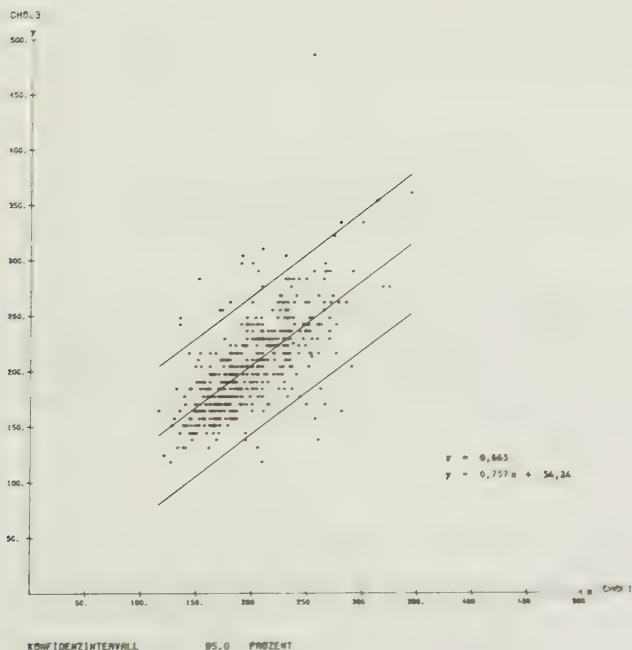
Die von uns bevorzugte chem. Methode von WATSON, modifiziert von RICHTERICH und LAUBER ergab wiederum eine relativ gute Übereinstimmung mit der enzym. Methode.

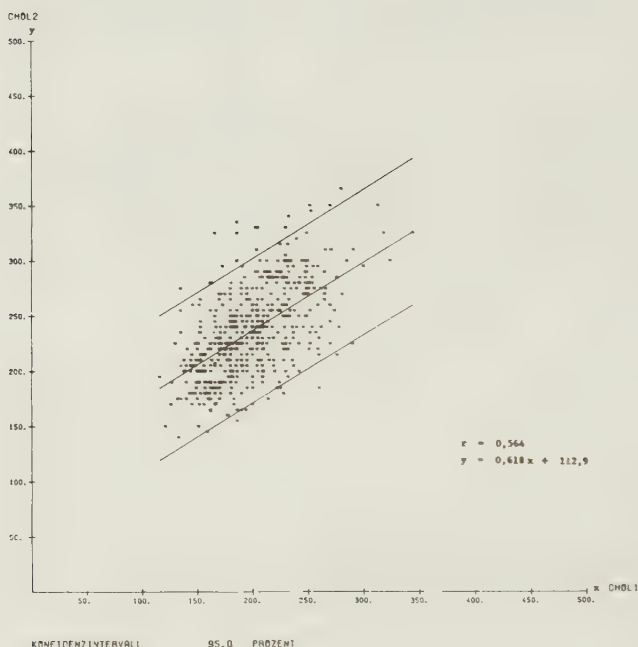
Regressionskoeffizient: 0,757

Korrelation $r = 0,6646$

Der chemisch bestimmte Wert lag im Durchschnitt 7 - 8 mg % niedriger als der enzymatisch bestimmte. Eine Umrechnung braucht nicht zu erfolgen.

Nicht befriedigen konnten, die nach der direkten Methode im Technikon Auto-Analyser bestimmten Werte. Sie lagen im Durchschnitt 30 mg/100 ml über den enzymatisch bestimmten Werten. Der Regressionskoeffizient mit 0,599 und die Korrelation $r = 0,5670$ waren ebenfalls schlecht.





Zu 2. Bestimmung der Triglyceride (22)

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgte nach der Methode von EGGSTEIN und KREUTZ (9) und SCHMIDT und von DAHL (34).

Prinzip:

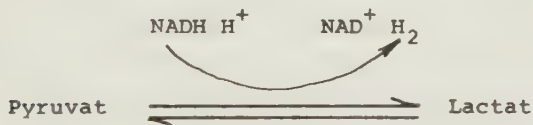
Die Triglyceride werden enzymatisch über ihren Glycerin-gehalt bestimmt. Dabei wird nach der Verseifung der Fette das entstandene Glycerin in der durch das Enzym Glycerokinase (GK) katalysierten Reaktion mit Hilfe von ATP zu Glycerin-1-Phosphat phosphoryliert:



Durch das Enzym Pyruvatkinase (PK) wird das entstandene ADP durch Phosphoenolpyruvat (PEP) unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP überführt:



Pyruvat wird nun durch NADH mittels Lactatdehydrogenase (LDH) zu Lactat reduziert, wobei NADH zu NAD^+ oxidiert wird:



Die während der Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der vorhandenen Glycerinmenge. NADH ist also Meßgröße und auf Grund seiner Absorption bei einer Wellenlänge von 366 nm leicht zu bestimmen.

Chemikalien: Triäthanolaminpuffer

MgSO_4 reinst.

Phosphoenolpyruvat

ATP

Lactatdehydrogenase

Pyruvatkinase

Glycerokinase

MgSO_4 -Lösung (etwa 0,15 M)

äthanolisches KOH (etwa 0,5 M)

Reagentien:

- Lösung 1: Puffer: 4 mM Triäthanolaminpuffer und 0,16 mM MgSO_4 werden in 40 ml aqua bidest. gelöst; es resultiert ein pH von 7,6. Die Lösung ist bei Raumtemperatur 1 Jahr haltbar.
- Lösung 2: 3,6 μM NADH, 19,8 μM ATP und 6,6 μM PEP werden in 0,6 ml aqua bidest. gelöst. Die Lösung ist bei + 4° C zwei Wochen haltbar.
- Lösung 3: 2 mg LDH und 1 mg PK sind in einem Milliliter der Suspension enthalten. Die Suspension ist bei + 4° C etwa ein Jahr haltbar.
- Lösung 4: 2 mg GK sind in einem Milliliter Suspension enthalten. Die Haltbarkeit bei + 4° C beträgt ebenfalls etwa ein Jahr.

Durchführung:

Von jedem Serum wurden 0,2 ml in ein Zentrifugenglas pipettiert, 0,5 ml der äthanolischen Kalilauge dazugegeben und kräftig durchgemischt. Die verschlossenen Zentrifugengläschen wurden dann für etwa dreißig Minuten in ein Wasserbad von 55 - 70° C gestellt und danach wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Hierauf wurde in jedes Glas 1,0 ml MgSO_4 - Lösung pipettiert, gut gemischt, acht Minuten bei 5000 U/min zentrifugiert und 0,2 ml des klaren Überstandes zur Glycerinbestimmung abgenommen.

Für diese Glycerinbestimmung wurden von Lösung 1

1,0 ml, von Lösung 2 0,05 ml, die nach der Verseifungsreaktion abgenommenen 0,2 ml Überstand und von Lösung 3 0,01 ml in eine Küvette mit einem Zentimeter Schichtdicke pipettiert, mit einem Plastikspatel durchgemischt und das Ganze bei Raumtemperatur für etwa zehn Minuten stehen gelassen. Dann wurde mit einem Filter von 366 nm die Extinktion im Photometer Eppendorf gegen Luft gemessen (E_1). Anschließend wurden noch von Lösung 4 0,01 ml zugegeben, abermals durchgemischt und nach zehn Minuten wieder die Extinktion gegen den Leerwert Luft bestimmt (E_2).

Berechnung:

Für die Berechnung von Substratkonzentrationen gilt allgemein die Formel:

$$c = \frac{\text{MG}}{\xi \times d \times 10} \times \frac{v}{V} \times F \times \Delta E \quad \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$$

Der Extinktionskoeffizient ξ von NADH beträgt bei 366 nm $3,3 \frac{\text{cm}^2}{\mu\text{Mol}}$.

Die Schichtdicke der Küvette d ist 1 cm.

Der Gehalt an Neutralfett wird über seinen Glycerinanteil berechnet. Das mittlere Molekulargewicht der Serumtriglyceride beträgt 885, das des Glycerins 92. Außerdem muß die durch die Verseifung eingetretene Verdünnung berücksichtigt werden, was mit Hilfe des Faktors F geschieht:

$$F = \frac{885 \times 1,70}{92,1 \times 0,2} = 81,69$$

V ist das Volumen der insgesamt in der Küvette eingipettierten Lösungsmengen (1,27 ml), v das Volumen

des eingesetzten Überstandes der Verseifungsreaktion (0,2 ml).

Für ΔE gilt: $\Delta E = E_1 - E_2$.

Berücksichtigt man nun noch den Durchschnittsgehalt des Serums an freiem Glycerin mit $1,0 \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$, was nach den oben angeführten Molekulargewichten etwa $10 \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$ Neutralfett entspricht, so ergibt sich für die Konzentration der Triglyceride im Serum folgende Bestimmungsgleichung:

$$c = (1432 \times \Delta E - 10) \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}$$

Zu 3. Bestimmung der Phosphatide (35)

Die Extraktion der Lipide aus dem Serum erfolgte nach FOLCH und LEES (11).

Chemikalien: Chloroform DAB 6

Methanol p.a.

Natriumchlorid p.a.

1 ml Serum und 32 ml Chloroform wurden mit Methanol auf 50 ml aufgefüllt, geschüttelt und filtriert. 20 ml des Filtrats wurden zur besseren Trennbarkeit mit 40 ml gesättigter Kochsalzlösung im Schütteltrichter kräftig geschüttelt und nach 30 Minuten die Chloroformphase abgelassen und filtriert. Anorganische Phosphate des Serums bleiben in der Wasser-Salz-Äthanolphase zurück. In der Chloroformphase befindlicher Phosphor ist Bestandteil von Phosphatiden.

Die Bestimmung der Phosphatide erfolgte über die Phosphoranalyse nach BARTLETT (3), die Veraschung nach ALLEN (1).

Chemikalien: 70 %-ige Perchlorsäure p.a.

Ammoniummolybdat p.a.

Natriumsulfit p.a.

1-Amino-2-naphtol-4-sulfonsäure p.a.

Natriumpyrosulfit p.a.

Äthanol DAB 6

Kaliumdihydrogenphosphat p.a. über Nacht
mit Phosphorpentoxid in der Trocken-
pistole getrocknet konz. Schwefelsäure p.a.

Reagentien:

Ammoniummolybdat 0,22 %-ig (1,1 g ad 500 ml dest.
Wasser) Reduktionsreagens nach FISKE und SUBBA ROW (10):
Zu 200 ml frisch hergestellter 13,7 %-iger Natrium-
pyrosulfitlösung wurden unter Rühren 0,5 g 1-Amino-2-
naphtol-4-sulfonsäure und 2 g wasserfreies Natrium-
sulfit gegeben. Die Lösung wurde filtriert, in dunkler
Flasche aufbewahrt und alle 2 - 3 Wochen frisch herge-
stellt.

Anorganischer Phosphatstandard:

0,3509 g des vorgetrockneten Kaliumhydrogenphosphats
wurden in einen 1 lt Meßkolben gelöst, 10 ml 10 n
Schwefelsäure zugegeben und mit bidestilliertem Wasser
aufgefüllt auf einen Liter. Diese Stammlösung enthält
in 5 ml 0,4 mg Phosphor und ist unbegrenzt haltbar.

Durchführung:

In zwei Reagenzgläser wurden je 0,5 ml der Chloroform-
phase gegeben und in einem Sandbad von 100 - 120° C
eingedampft. Danach wurde in jedes Glas 0,4 ml Perchlor-
säure gegeben, außerdem in ein leeres Glas (späterer
Leerwert). Die Proben wurden dann im Sandbad von 180° C
eine Stunde lang verascht. Nach dem Erkalten wurden

in jedes Röhrchen 4,6 ml 0,22 %-ige Ammoniummolybdatlösung und 0,4 ml Reduktionsreagens pipettiert und gut geschüttelt. Alle Gläser wurden anschließend sieben Minuten lang in ein leicht kochendes Wasserbad gestellt, dann abgekühlt und die Extinktion gegen den Leerwert im Spektralphotometer Zeiss bei 830 mü und 1 cm Schichtdicke gemessen. Standardwerte wurden in jeder Serie gesondert mitgeführt. Dazu wurden am Tag der Bestimmung 2,5 ml der Standardlösung (0,4 mg Phosphor in 5 ml) mit bidestilliertem Wasser auf 50 ml verdünnt. ("Tagesphosphor", 4 Phosphor in einem Milliliter). In 2 Reagenzgläser wurden je 0,5 ml Tagesphosphorlösung pipettiert, eingedampft und parallel zu den Proben weiterverarbeitet.

Berechnung:

Nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz gilt:

$$1. \quad \frac{C_p}{C_{st}} = \frac{E_p}{E_{st}} \quad \text{wobei } C = \text{Konzentration}$$

E = Extinktion
p = zur Probe gehörig
St = zum Standard gehörig
bedeuten. Ebenso gilt:

$$2. \quad C_p = \frac{E_p}{E_{st}} \times C_{st}$$

wegen der Verdünnung der Serumproben bei der Extraktion gegenüber dem nicht extrahierten Standard gilt:

$$3. \quad \text{Phosphor/ml Serum} = \frac{E_p}{E_{st}} \times 4 \times 32$$

in mg % ausgedrückt:

$$4. \quad \text{mg \% Phosphor} = \frac{E_p}{E_{st}} \times 4 \times 32 \times 0,1$$

Der Gehalt an Phosphatiden als Lecithin errechnet sich aus dem Phosphorgehalt multipliziert mit 25:

$$\begin{aligned}
 5. \text{ mg \% Phosphatide (als Lecithin)} &= \frac{E_p}{E_{St}} \times 25 \times 4 \times \\
 &\quad 32 \times 0,1 \\
 &= E_p \times \frac{320}{E_{St}}
 \end{aligned}$$

Kritik:

Durch die siebenminütige Erhitzung bei der Farbbildung wird diese intensiver und es entsteht ein steiles Absorptionsmaximum bei 830 mü. Der Nachweis ist sehr empfindlich, Spuren von Verunreinigungen durch Spülmittel oder schlechtes destilliertes Wasser verunmöglichen die Bestimmung. Sandbadtemperatursteigerungen bei der Veraschung und kleine Pipettierfehler bei der Ammoniummolybdatzugabe sowie Pipettierfehler von $\pm 1/3$ bei der Reduktionsreagenszugabe ergeben keine Änderungen.

3. ERGEBNISSE

Im Folgenden führen wir die Ergebnisse für Triglyceride, Gesamtcholesterin 1 und Phosphatide an.

Zuerst für Männer und Frauen zusammen, dann im Vergleich der beiden Geschlechter.

Es werden sowohl die Kollektive A, B und C untereinander, als auch die altersbedingten Unterschiede innerhalb des jeweiligen Kollektivs verglichen. Die dazu gehörigen Signifikanzen werden angegeben sowohl für die einzelnen Altersklassen untereinander (z. B. 21 - 30 J. zu 31 - 40 J.), als auch im Vergleich von Männern zu Frauen, wobei auch hier die Einteilung in Altersklassen zugrunde gelegt wurde.

Signifikanz liegt vor, wenn $\alpha \leq 5,00$ ist.

Bei der Verwendung von Normalwerten der Serumlipide werden von manchen Autoren aus Sicherheitsgründen neben dem 95 %-Konfidenzintervall auch ein 80 %-Bereich benutzt (37).

Wegen der geringen Fallzahl wurden beim 80 %-Intervall zwei Dekaden (41 - 50 J. und 51 - 60 J.) zusammenge-
nommen.

1. Ergebnisse für Triglyceride

Abbildung 1 zeigt die Triglyceridwerte des nach strengen Kriterien ausgewählten Kollektivs A, des Gesamtkollektivs B, sowie des Restkollektivs C (alle Patienten die aus dem Gesamtkollektiv durch unser Selektionsverfahren eliminiert wurden).

Wir fanden folgende Daten für Triglyceride:

Kollektiv A

Alters- gruppe	mg/100 ml	Anzahl n	Vergleich der Altersgruppen
-30	87 ± 30	50	$-20/21-30 \alpha = 0,76$
31-40	90 ± 37	75	$21-30/31-40 \alpha = 19,03$
41-50	93 ± 35	55	$31-40/41-50 \alpha = 65,57$
51-60	103 ± 31	33	$41-50/51-60 \alpha = 17,84$
			$21-30/41-50 \alpha = 8,46$
			$21-30/51-60 \alpha = 0,26$

Kollektiv B

Alters- gruppe	mg/100 ml	Anzahl n	Vergleich der Altersgruppen
-30	105 ± 67	165	$-20/21-30 \alpha = 28,12$
31-40	113 ± 67	160	$21-30/31-40 \alpha = 47,01$
41-50	104 ± 38	129	$31-40/41-50 \alpha = 13,80$
51-60	115 ± 45	72	$41-50/51-60 \alpha = 6,92$
			$21-30/41-50 \alpha = 64,99$
			$21-30/51-60 \alpha = 36,94$

Kollektiv C

Alters- gruppe	mg/100 ml	Anzahl n
-30	112 $\pm$ 77	115
31-40	133 $\pm$ 81	85
41-50	111 $\pm$ 38	74
51-60	124 $\pm$ 51	39

Im Gesamtkollektiv B fanden wir für Triglyceride keine signifikante Altersabhängigkeit.

Im nach strengen Kriterien ausgesuchten Kollektiv A war eine Erhöhung des Triglyceridgehaltes mit zunehmendem Lebensalter zu konstatieren.

Die Altersklasse 51-60 Jahre war gegenüber den 21-30-jährigen signifikant erhöht.

Das Gesamtkollektiv B zeigte im Vergleich der Altersgruppen untereinander 11 - 25 % höhere Triglyceridwerte als das ausgewählte Kollektiv A.

Noch deutlicher war diese Beobachtung beim Restkollektiv C. Hier waren die Werte, im Vergleich zum Kollektiv A, um 20 - 48 % erhöht.

Abbildung 2:

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Geschlechtsunterschiede, die α -Werte verdeutlichen die Differenzen zwischen den Werten von Männern und Frauen, außerdem werden 95 % und 80 %-Intervalle angegeben:

Kollektiv A

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml (Anzahl)		mg/100 ml (Anzahl)	
- 30	100 $\pm$	35 (18)	79 $\pm$	26 (29)
31 - 40	115 $\pm$	47 (25)	78 $\pm$	24 (48)
41 - 50	110 $\pm$	55 (12)	89 $\pm$	29 (39)
51 - 60	104 $\pm$	33 (13)	100 $\pm$	31 (19)

α	- Werte Männer : Frauen
	- 20 Jahre α = 57,10
21	- 30 Jahre α = 2,96
31	- 40 Jahre α = 0,05
41	- 50 Jahre α = 22,60
51	- 60 Jahre α = 75,61

95 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml (Anzahl)		mg/100 ml (Anzahl)	
- 30	75 - 156	(18)	50 - 121	(29)
31 - 40	64 - 200	(25)	42 - 121	(48)
41 - 50	50 - 227	(12)	57 - 163	(39)
51 - 60	51 - 163	(13)	50 - 142	(19)

80 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml (Anzahl)		mg/100 ml (Anzahl)	
- 30	57 - 144	(18)	47 - 113	(32)
31 - 40	54 - 177	(25)	48 - 105	(49)
41 - 60	48 - 166	(24)	57 - 129	(63)

Kollektiv B

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml (Anzahl)		mg/100 ml (Anzahl)	
- 30	112	$\pm$ 86 (78)	89	$\pm$ 37 (87)
31 - 40	139	$\pm$ 80 (84)	84	$\pm$ 28 (74)
41 - 50	119	$\pm$ 44 (51)	93	$\pm$ 30 (78)
51 - 60	109	$\pm$ 40 (42)	121	$\pm$ 52 (30)

α - Werte Männer : Frauen

- 20 Jahre α = 23,62

21 - 30 Jahre α = 0,35

31 - 40 Jahre α = 0,00

41 - 50 Jahre α = 5,05

51 - 60 Jahre α = 31,54

95 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml (Anzahl)		mg/100 ml (Anzahl)	
- 30	57	- 284 (78)	50	- 170 (87)
31 - 40	57	- 398 (84)	42	- 142 (74)
41 - 50	50	- 227 (51)	57	- 163 (78)
51 - 60	50	- 200 (42)	57	- 206 (30)

80 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml (Anzahl)		mg/100 ml (Anzahl)	
- 30	12	- 284 (78)	41	- 137 (87)
31 - 40	35	- 244 (84)	50	- 120 (74)
41 - 60	60	- 170 (93)	51	- 151 (108)

Kollektiv C

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml (Anzahl)		mg/100 ml (Anzahl)	
- 30	129	$\pm$ 95 (60)	94	$\pm$ 42 (55)
31 - 40	139	$\pm$ 90 (59)	95	$\pm$ 34 (26)
41 - 50	122	$\pm$ 40 (39)	99	$\pm$ 33 (35)
51 - 60	112	$\pm$ 44 (29)	158	$\pm$ 65 (10)

Signifikante Unterschiede der Triglycerid-Werte zwischen Männern und Frauen fanden wir im Kollektiv A zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr; beim Kollektiv B zwischen dem 21. und 50. Lebensjahr, wobei jeweils die Werte der Männer höher waren, als die der Frauen.

2. Ergebnisse für Gesamtcholesterin 1

Wir fanden folgende Daten für Gesamtcholesterin 1:

Kollektiv A

Alters- gruppe	mg/100 ml	Anzahl n	Vergleich der Altersgruppen
-30	187 $\pm$ 30	51	-20/21-30 α = 7,76
31-40	191 $\pm$ 33	75	21-30/31-40 α = 26,63
41-50	207 $\pm$ 36	55	31-40/41-50 α = 91,68
51-60	219 $\pm$ 31	33	41-50/51-60 α = 14,64
			21-30/41-50 α = 2,12
			21-30/51-60 α = 0,02

Kollektiv B

Alters- gruppe	mg/100 ml	Anzahl n	Vergleich der Altersgruppen
-30	184 $\pm$ 32	166	-20/21-30 α = 34,07
31-40	195 $\pm$ 34	161	21-30/31-40 α = 1,42
41-50	212 $\pm$ 36	129	31-40/41-50 α = 0,00
51-60	213 $\pm$ 35	72	41-50/51-60 α = 88,82
			21-30/41-50 α = 0,00
			21-30/51-60 α = 0,00

Kollektiv C

Alters- gruppe	mg/100 ml	Anzahl n
-30	183 $\pm$ 33	115
31-40	198 $\pm$ 34	86
41-50	216 $\pm$ 35	74
51-60	208 $\pm$ 38	39

Im Kollektiv A fanden wir eine signifikante Erhöhung des Cholesterins erst nach dem 40. Lebensjahr.

Die Cholesterinwerte stiegen im Kollektiv B zunächst signifikant an, ab dem 41. Lebensjahr fehlt ein weiterer Anstieg.

Die Werte des Restkollektivs unterscheiden sich nicht wesentlich von den beiden anderen Gruppen.

Abbildung 3:

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Geschlechts-
unterschiede, die χ -Werte verdeutlichen die Differen-
zen zwischen den Werten von Männern und Frauen, außer-
dem werden 95 % und 80 %-Intervalle angegeben:

Kollektiv A

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml (Anzahl)		mg/100 ml (Anzahl)	
- 30	174 $\pm$ 29	(18)	191 $\pm$ 30	(30)
31 - 40	194 $\pm$ 33	(25)	190 $\pm$ 34	(48)
41 - 50	195 $\pm$ 25	(12)	212 $\pm$ 39	(39)
51 - 60	210 $\pm$ 25	(13)	225 $\pm$ 34	(19)

χ - Werte Männer : Frauen

- 20 Jahre χ = 34,04

21 - 30 Jahre χ = 19,34

31 - 40 Jahre χ = 61,67

41 - 50 Jahre χ = 15,57

51 - 60 Jahre χ = 18,68

95 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml (Anzahl)		mg/100 ml (Anzahl)	
- 30	128 - 230	(18)	148 - 260	(30)
31 - 40	152 - 266	(25)	135 - 248	(48)
41 - 50	161 - 245	(12)	152 - 318	(39)
51 - 60	157 - 238	(13)	165 - 265	(19)

80 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml (Anzahl)		mg/100 ml (Anzahl)	
- 30	153 - 213	(18)	152 - 237	(31)
31 - 40	151 - 238	(25)	155 - 232	(33)
41 - 60	168 - 236	(24)	145 - 233	(49)

Kollektiv B

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml	(Anzahl)	mg/100 ml	(Anzahl)
- 30	179 $\pm$	29 (78)	188 $\pm$	34 (88)
31 - 40	194 $\pm$	31 (85)	195 $\pm$	37 (76)
41 - 50	202 $\pm$	30 (51)	218 $\pm$	38 (78)
51 - 60	203 $\pm$	31 (42)	226 $\pm$	37 (30)

α - Werte Männer : Frauen

- 20 Jahre α = 71,67

21 - 30 Jahre α = 5,91

31 - 40 Jahre α = 84,21

41 - 50 Jahre α = 1,64

51 - 60 Jahre α = 0,38

95 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml	(Anzahl)	mg/100 ml	(Anzahl)
- 30	133 - 243	(78)	135 - 260	(88)
31 - 40	140 - 266	(85)	141 - 276	(76)
41 - 50	160 - 259	(51)	148 - 281	(78)
51 - 60	152 - 252	(42)	166 - 300	(30)

80 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml	(Anzahl)	mg/100 ml	(Anzahl)
- 30	142 - 216	(78)	144 - 232	(88)
31 - 40	154 - 235	(85)	148 - 234	(76)
41 - 60	164 - 242	(93)	172 - 270	(108)

Kollektiv C

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml	(Anzahl)	mg/100 ml	(Anzahl)
- 30	180 $\pm$ 28	(60)	185 $\pm$ 37	(55)
31 - 40	194 $\pm$ 31	(60)	206 $\pm$ 39	(26)
41 - 50	205 $\pm$ 32	(39)	227 $\pm$ 36	(35)
51 - 60	199 $\pm$ 33	(29)	232 $\pm$ 42	(10)

Lediglich im Kollektiv B war hier eine signifikante Differenz zwischen den Geschlechtern zu finden:
Die 41 - 50 jährigen Frauen hatten deutlich höhere Cholesterin-Werte.

3. Ergebnisse für Phosphatide

Wir fanden folgende Daten für Phosphatide:

Kollektiv A

Alters- gruppe	mg/100 ml	Anzahl n	Vergleich der Altersgruppen
-30	215 $\pm$ 48	51	-20/21-30 α = 42,19
31-40	221 $\pm$ 48	74	21-30/31-40 α = 39,25
41-50	221 $\pm$ 32	55	31-40/41-50 α = 6,43
51-60	262 $\pm$ 64	32	41-50/51-60 α = 3,74
			21-30/41-50 α = 83,91
			21-30/51-60 α = 0,26

Kollektiv B

Alters- gruppe	mg/100 ml	Anzahl n	Vergleich der Altersgruppen
-30	226 $\pm$ 53	166	-20/21-30 α = 26,65
31-40	232 $\pm$ 51	159	21-30/31-40 α = 59,23
41-50	237 $\pm$ 45	128	31-40/41-50 α = 36,60
51-60	262 $\pm$ 61	71	41-50/51-60 α = 0,37
			21-30/41-50 α = 16,95
			21-30/51-60 α = 0,01

Kollektiv C

Alters- gruppe	mg/100 ml	Anzahl n
-30	231 $\pm$ 54	115
31-40	242 $\pm$ 52	85
41-50	250 $\pm$ 50	73
51-60	262 $\pm$ 59	39

Abbildung 4 zeigt die Daten für Phosphatide.

In den Kollektiven A und B sind die Werte erst nach dem 51. Lebensjahr signifikant vermehrt.

Auch hier ist wie bei den Triglyceriden, eine deutliche Staffelung der drei Gruppen zu beobachten: Kollektiv C hat die höchsten, A die niedrigsten Werte. Bei den Phosphatiden stimmen die Ergebnisse der 51 - 60 jährigen in allen Gruppen überein.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen den Geschlechtsunterschied, die α -Werte verdeutlichen die Differenzen zwischen den Werten von Männern und Frauen, außerdem wurden 95 %- und 80 %-Intervalle angegeben:

Kollektiv A

Altersgruppe	Männer mg/100 ml (Anzahl)	Frauen mg/100 ml (Anzahl)
- 30	224 $\pm$ 60 (18)	205 $\pm$ 38 (30)
31 - 40	250 $\pm$ 50 (25)	206 $\pm$ 41 (47)
41 - 50	220 $\pm$ 27 (12)	222 $\pm$ 36 (39)
51 - 60	258 $\pm$ 53 (12)	267 $\pm$ 72 (19)

α - Werte Männer : Frauen
 - 20 Jahre α = 44,09
 21 - 30 Jahre α = 18,41
 31 - 40 Jahre α = 0,02
 41 - 50 Jahre α = 83,32
 51 - 60 Jahre α = 71,05

95 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer mg/100 ml (Anzahl)	Frauen mg/100 ml (Anzahl)
- 30	93 - 314 (18)	173 - 283 (30)
31 - 40	161 - 348 (25)	132 - 305 (47)
41 - 50	177 - 260 (12)	150 - 268 (39)
51 - 60	158 - 323 (12)	162 - 361 (19)

80 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer mg/100 ml (Anzahl)	Frauen mg/100 ml (Anzahl)
- 30	144 - 305 (18)	157 - 263 (33)
31 - 40	184 - 317 (25)	154 - 259 (48)
41 - 60	179 - 293 (23)	167 - 303 (63)

Kollektiv B

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml	(Anzahl)	mg/100 ml	(Anzahl)
- 30	233 $\pm$	54 (78)	219 $\pm$	51 (88)
31 - 40	248 $\pm$	51 (84)	214 $\pm$	45 (75)
41 - 50	245 $\pm$	47 (51)	232 $\pm$	44 (77)
51 - 60	260 $\pm$	37 (41)	262 $\pm$	68 (30)

α - Werte Männer : Frauen

- 20 Jahre α = 12,40

21 - 30 Jahre α = 23,97

31 - 40 Jahre α = 0,00

41 - 50 Jahre α = 10,26

51 - 60 Jahre α = 84,76

95 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml	(Anzahl)	mg/100 ml	(Anzahl)
- 30	144 - 330	(78)	124 - 334	(88)
31 - 40	170 - 361	(84)	132 - 305	(75)
41 - 50	177 - 370	(51)	167 - 307	(77)
51 - 60	178 - 407	(41)	192 - 396	(30)

80 % - Konfidenzintervall

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml	(Anzahl)	mg/100 ml	(Anzahl)
- 30	164 - 304	(78)	154 - 286	(88)
31 - 40	182 - 314	(84)	157 - 272	(75)
41 - 60	185 - 319	(92)	172 - 310	(107)

Kollektiv C

Altersgruppe	Männer		Frauen	
	mg/100 ml	(Anzahl)	mg/100 ml	(Anzahl)
- 30	236 $\pm$ 52	(60)	225 $\pm$ 56	(55)
31 - 40	247 $\pm$ 52	(59)	229 $\pm$ 50	(26)
41 - 50	253 $\pm$ 49	(39)	241 $\pm$ 50	(34)
51 - 60	261 $\pm$ 59	(29)	262 $\pm$ 63	(10)

Im Kollektiv A haben die Männer bis 40 Jahre höhere Phosphatide (signifikant : 31 - 40 Jahre); dann gleichen sich die Werte an.

Ähnlich ist das Ergebnis in den Kollektiven B und C.

Abbildung 1:

Vergleich der Serumcholesterinbestimmungen

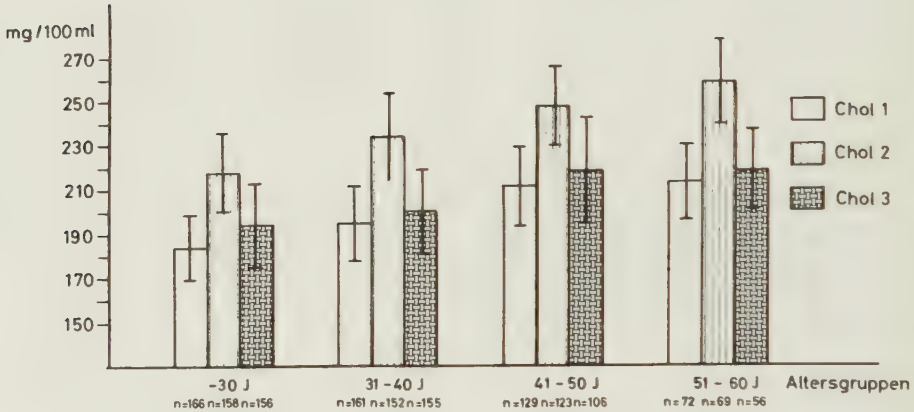


Abbildung 2:

Triglyceride Männer und Frauen

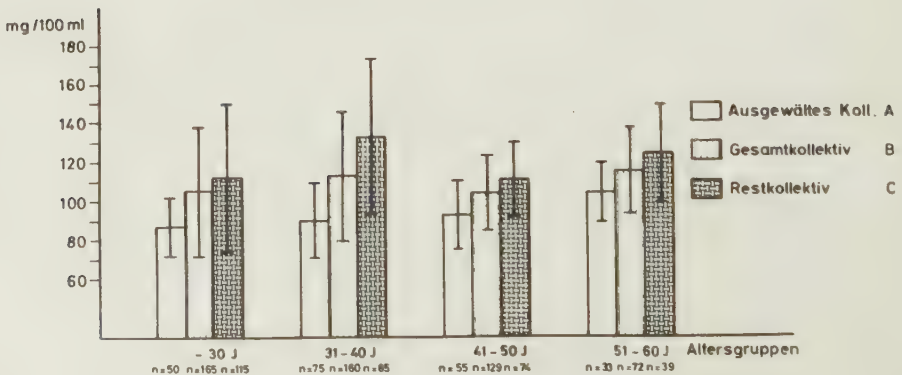


Abbildung 3:

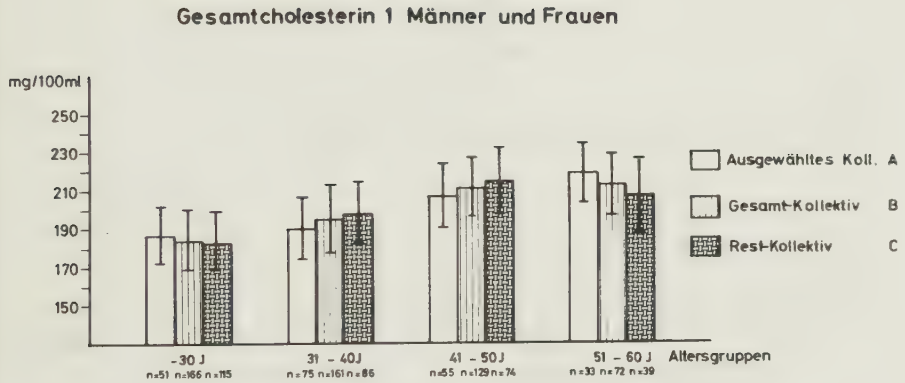


Abbildung 4:

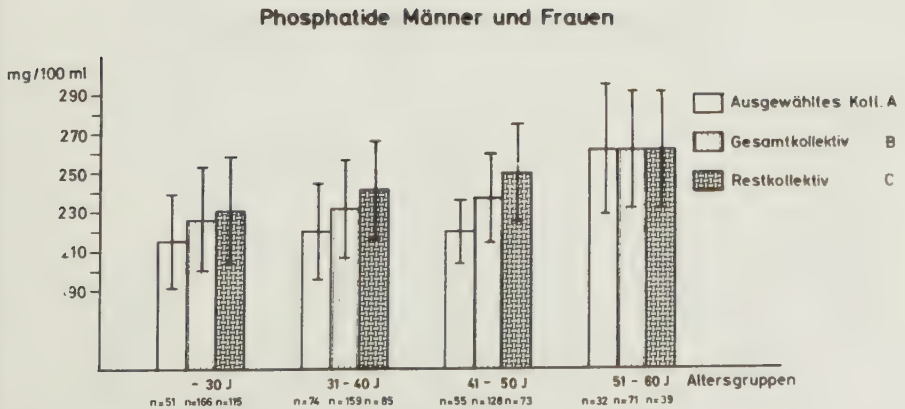


Abbildung 5:

Triglyceride - Häufigkeitsverteilungen

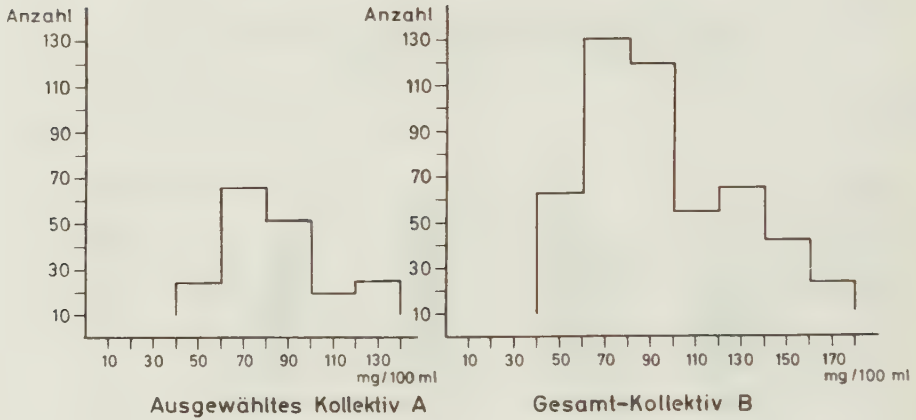


Abbildung 6:

Cholesterin 1 - Häufigkeitsverteilungen

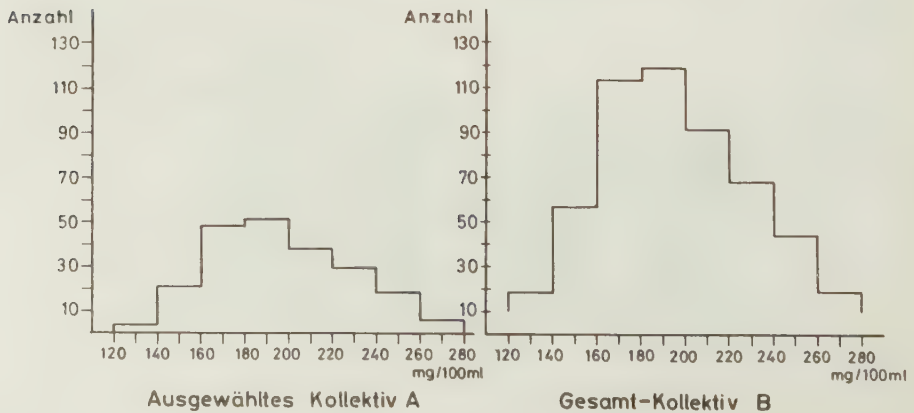
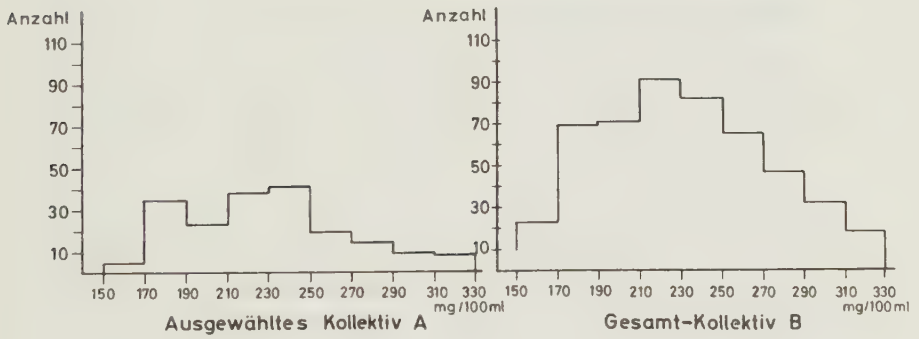


Abbildung 7:

Phosphatide - Häufigkeitsverteilungen



4. DISKUSSION

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, ist es von besonderer Wichtigkeit, Veränderungen der Serumlipidwerte durch endogene und exogene Einflußgrößen zu diskutieren und sie gegebenenfalls auch zu eliminieren, um ein "ausgesuchtes Kollektiv" zu gewinnen.

Endogene Einflußgrößen

a) Geschlechts- und Altersdifferenzen

Nur noch in wenigen Publikationen wird heute auf geschlechtsdifferentielle Darstellungen verzichtet.

Der überwiegende Kreis der Untersucher hat in den letzten Jahren eine geschlechts- und altersabhängige Beziehung für die Lipide gefunden, wie aus vielen Veröffentlichungen (Übersicht bei UNDEUTSCH (37)) zu ersehen ist.

Umfangreiche Erhebungen in den Vereinigten Staaten und in Europa haben gezeigt, daß z. B. das Serumcholesterin mit dem Alter bei Männern und Frauen kontinuierlich zunimmt. SCHILLING 1969 (33) fand ein Überschneiden der Kurven oberhalb von 50 Jahren.

CARLSON 1960 (4) versuchte eine noch differenziertere Betrachtung bei starker Selektion der Probanden. Er konnte im Altersbereich bis 40 Jahren beim Serumcholesterin - im Gegensatz zu Triglycerin und Phosphatiden - keinen Alterstrend feststellen.

Wir fanden bei unserem "ausgewähltem Kollektiv", wie CARLSON, einen signifikanten Alterstrend für Cholesterin erst nach dem 40. Lebensjahr; für Phosphatide und Triglyceride nach dem 50. Lebensjahr.

GRIES 1970 (14) und OBERDISSE et al. (25) diskutieren eine mögliche Vortäuschung der Alterszunahme beim Cholesterin durch eine größere Streuung in den mittleren Altersklassen.

Während über die Normalwerte des Serumcholesterins eine Vielzahl von Untersuchungen vorliegt, gibt es nur wenig relevantes Datenmaterial für Triglyceride und Phosphatide. Das liegt zum Teil auch daran, daß die Empfindlichkeit der Nachweismethoden erst in den letzten Jahren an Präzision zugenommen haben.

SCHILLING et al. (33) fand auch bei Triglyceriden eine altersabhängige Zunahme in beiden Geschlechtern, jedoch deutlich höhere Durchschnittswerte bei Männern mit einem Gipfel zwischen 45 und 50 Jahren.

Die Berücksichtigung des Alters bei der Wertung biochemischer Parameter bzw. bei der Schaffung von altersspezifischen Referenzbereichen, ist problematisch, weil eine Differenz zwischen dem kalendarischen und dem biologischen Alter bestehen kann und es bis heute keine zuverlässige Methode zur Bestimmung des biologischen Alters gibt (8). Nach MURRAY (24) streut das biologische Alters mit einer Breite von 7 Jahren um das kalendarische Alter. Im Einzelfall können die Unterschiede jedoch weit größer sein.

Bei allen biologischen Vorgängen spielen periodische Schwankungen eine bedeutsame Rolle. Dabei ist die 24-h-Rhythmik von besonderem Interesse. Sie beinhaltet eine durch endogene und exogene Faktoren bedingte Variabilität für Frequenz, Amplitude und Phasenlage (8). Die Zuordnung eines am Patienten erhobenen Befundes setzt die Kenntnis seiner individuellen Phasenlage voraus. So sind tageszeitliche Schwankungen auch bei

folgenden Parametern bekannt: Freie Fettsäuren, Phosphatide, Triglyceride, Glucose und andere.

Deshalb empfiehlt sich die Aufstellung von Tagesprofilen; eine Verfahrensweise die in der klinischen Praxis nur schwer durchführbar ist.

Exogene Einflußgrößen

Wie umfangreiche Untersuchungen verschiedener Autoren (2, 5, 21) ergaben, lassen sich unterschiedlich niedrige Lipidwerte verschiedener Rassen - untersucht wurden US-Neger, Bantu-Neger, Kalahari-Buschmänner, Jemenitische Juden, Japaner, Chinesen, Malaier, Inder und Guatemalteken - auf deren fettkalorienarme Ernährungsweise zurückführen.

ANTONIS, A. und BERSOHN, J. (2) fanden fallende Cholesterin- und Phosphatidwerte bei weißen, in Bantu-Gefängnissen inhaftierten, Südafrikanern, deren tägliche Fettkalorienzufuhr 15 % betrug; aber steigende Werte bei Bantu-Negern, die, bei 40 % Fettkalorien, in "weißen" Gefängnissen inhaftiert waren.

So berichtet PEZOLD, F.A. (27) von Japanern in Kyushu (Japan), deren Fettkalorienanteil der Nahrung 12 % betrug und deren mittlerer Cholesteringehalt des Blutes 150 mg/100 ml war. Bei den in den USA lebenden Japanern mit einem Fettkalorienanteil von 40 % stieg dieser Wert auf 250 mg/100 ml an und war damit genauso hoch wie bei weißen Amerikanern.

SCHETTLER (31) verzeichnete nach dem zweiten Weltkrieg einen Anstieg des Blutcholesterins, was er auf die verbesserte Ernährungslage zurückführte.

Heute wird allenthalben auf die wohlstandsbedingte Fehlernährung in den großen Industrieländern der Erde hingewiesen. Zahlreiche Autoren (16, 18, 19, 20, 23, 26, 27)

fanden nach ausführlichen Untersuchungen eindeutige Zusammenhänge zwischen Fettkalorienanteil der Nahrung und Cholesterin- und Phosphatidwerten.

Diese Ergebnisse werden durch HARDINGE und STARE (16) bei Untersuchungen von Vegetariern bestätigt.

Unterschiedliche Auffassungen herrschen über den Einfluß des Körpergewichtes auf die Lipidwerte. Mehrere Untersucher (6, 18, 32) konnten im Bezug auf Serumcholesterin keine klaren Relationen feststellen.

SCHILLING et al. (32) fanden bei 2408 Personen keine Beziehung zwischen Cholesterin und Körpergewicht.

LEWIS et al. (21), KAFFARNIK (17) und PADMAVATI und PANTULU (26) berichten über erhöhten Cholesterinspiegel bei übergewichtigen Patienten.

GILDEA und Mitarbeiter (12) stellten bei Pyknikern höhere Cholesterinwerte als bei Leptosomen fest.

Bei einer bis an die Grenze des Physiologischen gehenden Belastung des Organismus spricht man von Streß.

Durch die Störung der Gleichgewichtslage werden gegenregulatorische Maßnahmen ausgelöst. Daß hieraus unter anderem eine Erhöhung des Serumlipidspiegels gilt als erwiesen. SCHETTLER (30) fand stark erhöhte Phospholipide bei leitenden Personen der Wirtschaft; Gesamtlipide, Serumlipide und Neutralfette waren ebenfalls erhöht.

Ähnliche Ergebnisse erhielt DEPPERSDORF, J. (8) für Cholesterinwerte bei Flugzeugführern und -anwärtern. Wegen ihrer weiten Verbreitung kommt dem Einfluß von Ovulationshemmern auf klinisch-chemische Parameter eine besondere Bedeutung zu.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. Zur Gewinnung von Normalwerten haben wir 542 Personen (264 Männer und 278 Frauen) erfaßt.

Nach einer detaillierten klinischen und laborchemischen Untersuchung war bei keinem Probanden eine ernsthafte Erkrankung nachzuweisen.

2. Zur weiteren Selektion wurden alle Personen die rauchten, Alkohol tranken, gering übergewichtig waren oder orale Ovulationshemmer einnahmen, eliminiert.

Um auch einen latenten Diabetes auszuschließen, wurde ein i. v. Tolbutamid-Test vorgenommen.

3. So erhielten wir ein nach "strengen Kriterien ausgesuchtes Normalkollektiv A", dem wir das "unausgewählte Normalkollektiv B" gegenüber stellten.

4. Wir fanden signifikante Unterschiede bei den Triglyceridwerten:

Ein deutlicher Alterstrend erst nach dem 50. Lebensjahr im Kollektiv A. In allen Altersgruppen zeigte das Kollektiv A niedrigere Triglyceridwerte als das Kollektiv B.

Im Kollektiv A wiesen Frauen bis 50 Jahre ausgeprägt niedrige Triglyceridspiegel auf.

5. Wir fanden für Cholesterin:

Signifikante Altersanstiege und geschlechtsspezifische Unterschiede, die für die Praxis zu berücksichtigen wären, konnten wir nicht beobachten.

Auch im Vergleich der Gruppen waren keine deutlichen Unterschiede zu erkennen.

6. Wir fanden für Phosphatide:

Altersanstieg erst nach dem 50. Lebensjahr.

In allen Kollektiven, in den Altersklassen bis 40 Jahre, haben Männer höhere Werte als Frauen.

Auch hier wies Kollektiv A, im Vergleich der Kollektive untereinander, in den Altersgruppen bis zum 50. Lebensjahr, die niedrigsten Werte auf.

7. Trotz des zu beobachtenden Alterstrends ergaben unsere Untersuchungen erstaunlich niedrige Lipidwerte bei gesunden älteren Probanden.

8. Wir folgern daraus, daß bei der Erstellung von Normalwerten nur wirklich gesunde Personen berücksichtigt werden dürfen, wobei auch ein latenter Diabetes durch wenigstens einen Belastungstest ausgeschlossen werden muß.

Um echte Normalwerte zu gewinnen, müssen auch klinisch gesunde Patienten mit geringem Übergewicht mit dem heute üblichen Alkoholkonsum, Frauen unter Ovulationshemmern und Raucher ausgeschlossen werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ALLEN, R.I.L.: The estimation of phosphorus,
Biochem. J. 34, 858 (1940)

- 2) ANTONIS, A., BERSOHN, J.:The influence of diet on serum
lipids in south african white and
bantu prisoners,
Amer. J. clin. Nutr. 10, 484 (1962)

- 3) BARTLETT, G.R.: Phosphorus essay in column chrom-
atography,
J. Biol. Chem. 234, 466 (1959)

- 4) CARLSON, L.A.: Serum lipids in normal men,
Acta Med. Scand. 167, 377 (1960)

- 5) CHONG, Y.H., SCH, C.C., HO, G.S., RAJARATNAM, R., NONIS, P.:
Serum of low density lipoproteins,
triglycerides and cholesterol levels
in Malaysia,
Clin. Chim. Acta 34, 85 (1971)

- 6) DAAKE, von H.J.: Normalwerte für Serum-Lipidfraktionen,
Med. Klinik Jg. 62 4, 131 (1967)

- 7) DEPPERSDORFF, I., GRÜTZMANN, K., MÜLLER, K., SCHÄFER, C.,
SCHMIDT, L.H., STOLZE, G., THIELE, H.-J.:
Zur Problematik der Normalwerte
1. Mitteilung, Dtsch. Ges.wesen
25, 1153 (1973)

- 8) DEPPERSDORFF, I., GRÜTZMANN, K., MÜLLER, K., SCHÄFER, C.,
SCHMIDT, L.H., STOLZE, G., THIELE, H.-J.:
2. Mitteilung, Dtsch. Ges.wesen
26, 1201 (1973)
- 9) EGGSTEIN, M., KREUTZ, F.H.:
Eine neue Bestimmung der Neutral-
fette im Blutserum und Gewebe
1. Mitteilung Prinzip, Durchführung
und Besprechung der Methode,
Klin. Wschr. 44, 262 (1966)
- 10) FISKE, C.M., SUBBA ROW, Y.:
The calorimetric determination of
phosphorus,
J. Biol. chem. 66, 375 (1925)
- 11) FOLCH, J., LEES, M., SLOANE-STANLEY, D.H.:
A simple method for the isolation
and purification of total lipids
from animal tissues,
J. Biol. Chem. 226, 497 (1957)
- 12) FILDEA, E.F., KAHN, E., MAN, E.B.:
The relationship between body built
and serum lipoids and the discussion
of these qualities as pycnophilic
and leptophilic factors in the
structur of the personality,
Amer. J. Psychiatry 92, 1247 (1935)
- 13) GRÄSBECK, R.:
Types of reference groups, Copenhagen:
8 th Intern. Congress of Clin. Chem.
18. - 23.6.1972

- 14) GRIES, F.A., ENGLHARDT, A., CRAMER, M., JAHNKE, K.:
Metabolite des Fett- und Kohlen-
hydratstoffwechsels bei normalge-
wichtigen Stoffwechselgesunden sowie
Adipösen und Diabetikern,
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 76,
371 (1970)
- 15) GRUBER, W.:
Enzymatische Bestimmung des Gesamt-
cholesterins im Serum,
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12,
403 (1974)
- 16) HARDINGE, M., STARE, F.J.;
Diatary and serum levels of
cholesterol, aus "Nutritional studies
of vegetarians",
Amer. J. clin. Nutr. 2, 83 (1954)
- 17) KAFFARNIK, H.:
Klinische und biochemische Unter-
suchungen von essentiellen, sympto-
matischen und induzierten Vermehrungen
der Serumlipide,
Habilitationsschrift, Marburg 1968
- 18) KEYS, A., VICANCO, F., MINON, R., KEYS, M.H., MENDOZA, C.:
Studies on the diet, body fatness
and serum cholesterol in Madrid,
Spain,
Metabolism Vol. III 3, 195 (1954)
- 19) KEYS, A.:
Calories and cholesterol,
Geriatrics 301 (1957)

- 20) KINSELL, L.W.: Effects of high-fat diet on serum lipids,
J. Amer. diet. Ass. Vol. 30, 685
(1954)
- 21) LEWIS, L.A., OLMSTED, F., PAGE, I.H., LAWRY, E.Y., MANN, G.V., STARE, F.J., HANIG, M., LAUFER, M.A., GORDON, T., MOORE, F.E.: Serum lipid levels in normal persons,
Circulation XVI, 386 (1957)
- 22) MAURER, M.: Zur Epidemiologie und Diagnostik der Hyperlipoproteinämie Typ III (Broad- β -Disease),
Dissertationsschrift, Marburg 1973
- 23) MAYER, G.A., CONNELL, W.F., DE WOLFE, M.S., BEVERIDGE, J.M.R.: Diet and plasma cholesterol levels,
Amer. J. clin. Nutr. 2, 317 (1954)
- 24) MURRAY, I.M.: J. Geront. 2, 120 (1951)
- 25) OBERDISSE, K., KNUSSMANN, R., TOELLER, M., DAWEKE, H., GRIES, F.A., IRMSCHER, K.;
Korrelation zwischen Glucosetoleranz und Störungen des Lipidstoffwechsels (Vorstudien zu einer epidemiologischen Untersuchung)
In: Magyar-Beringer (Hrsg.): Diabetes mellitus, II. Internationales Donau-Symposium, Wien (1971),
Verlag der Wiener med. Akademie

- 26) PADMAVATI, S., PANTULU, G.V.A.:
Dietary fat, serum cholesterol
levels and incidence of athero-
sklerosis in Delhi,
Circulation Vol. XIX, 849 (1959)
- 27) PEZOLD, F.A.: Alterswandlungen im Verhalten der
Lipide und Lipoproteide und ihre
Beziehungen zur Arteriosklerose,
Verh. dtsh. Ges. Kreisf.Forsch.
24, 276 (1958)
- 28) PEZOLD, F.A.: Gefäßwand und Blutplasma
Emmerich, R., Perlick, E. Edition,
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1961
- 29) RICHTERICH, R., LAUBER, K.:
Bestimmung des Gesamt-Cholesterins
im Serum,
Klin. Wschr. 40, 1252 (1962)
- 30) SCHETTLER, G.: (Hrsg.), Plasmalipidveränderungen
bei Arteriosklerose aus "Arterios-
klerose"
Georg Thieme Verlag S. 201, Stuttg.
1961
- 31) SCHETTLER, G.: Zum Einfluß der Ernährung auf den
Cholesteringehalt des Blutes,
Klin. Wschr. Jg. 28, Heft 33/34,
565 (1950)

- 32) SCHILLING, F.J., CHRISTAKIS, G.J., BENNETT, N.J.,
COYLE, J.F.: Studies of serum cholesterol in
4.244 men and women of epidemiolo-
gical and pathogenetic inter-
pretation,
A.J.P.H. 461, (1964)
- 33) SCHILLING, F.J., CHRISTAKIS, G.J., ORBACH, A., BECKER, W.B.;
Serum cholesterol and triglyceride.
An epidemiological and pathogenetic
interpretation,
Amer. J. clin. Nutr. 22, 133 (1969)
- 34) SCHMIDT, F.H., VON DAHL, K.;
Zur Methode der enzymatischen Neu-
tralfettbestimmung in biologischem
Material,
Z. klin. Chem. 6, 156 (1968)
- 35) SCHNEIDER, J.: Zur kurzfristigen Wirkung des Äthyl-
alkohols auf die Serumlipide bei
gesunden Versuchspersonen,
Dissertationsschrift, Marburg 1969
- 36) STÄHLER, F., MUNZ, E., KATTERMANN, R.:
Enzymatische Bestimmung von Gesamt-
Cholesterin im Serum,
Dtsch. med. Wschr. 100. Jg., Nr. 16,
876 (1975)
- 37) UNDEUTSCH, D., GRIES, F.A., KLEMENS, U.H., VOGELBERG, K.H.,
WOLFRAM, G.: in: Fettstoffwechselstörungen
Hoffmann-La Roche, Grenzach 1974
- 38) WATSON, D.: A simple method for the determination
of serum cholesterol,
Clin. Chim. Acta 5, 637 (1960)

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. D. KLAUS gilt mein Dank für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg.

Herrn Professor Dr. med. H. KAFFARNIK danke ich für die Überlassung des Themas und viele nützliche Hinweise. Ebenso danke ich Herrn Dipl.-Mathematiker L. ZÖFEL vom Rechenzentrum der Universität Marburg für die statistische Bearbeitung der Ergebnisse und Herrn Michel für die Anfertigung der graphischen Darstellungen.

LEBENS LAUF

Ich, Ulrich Eimer, wurde am 18. August 1947 als Sohn des Oberstudienrates Robert Eimer und seiner Ehefrau Hannelore, geb. Ritz, in Fritzlar/Hessen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Korbach/Hessen legte ich im Juni 1967 am Gymnasium Alte Landes-
schule, ebenfalls in Korbach, die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Zahnmedizin nahm ich, nach zwei Semestern Naturwissenschaften, im WS 1968/69 auf und legte nach diesem Semester die naturwissenschaftliche und im Oktober 1970 die zahnärztliche Vorprüfung ab.

Das Staatsexamen bestand ich am 22.6.1973.

Nach Ableistung meines Wehrdienstes als Stabsarzt arbeitete ich als wissenschaftlicher Assistent an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Marburg, anschließend in zahnärztlichen Praxen in Korbach und Karlsruhe.

Marburg, im September 1977

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren
und Dozenten:

Amon, Aurich, Bernhardt, Dehnicke, Dimroth, Haan,
Hennis, Hering, Heuser, Hort, Janke, Karlson,
Castenholz, Keil, Koecke, Korb, Niemeyer, Nöth,
Oehmig, Pantke, Petry, Riecken, Rohen, Rosemann,
Rupec, Schmidt, Schnell, Stuke, Walcher.

